IRS2 可能与成年发病型青年糖尿病有关：1 例特殊类型 MODY 家系的临床特征及分子遗传学分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0717

任玉梅[1]，许敏[1]，叶梅蕾[2]，章秋[1]，胡红琳[1*]

基金项目:安徽省科技厅公益性联动基金（1704F0804026）

1.230022 安徽省合肥市，安徽医科大学第一附属医院内分泌科
2.245699 安徽省黄山市，祁门县人民医院内分泌科
*通信作者:胡红琳，女，主任医师，硕士生导师；E-mail:479375436@qq.com

【摘要】 目的 报道 1 个疑似成年发病型青年糖尿病（Maturity-onset Diabetes of the Young，MODY)家系的临床特征及基因检测结果。**方法** 分析 2018 年 09 月 10 日安徽医科大学第一附属医院内分泌科收治的 1 例有家族史特殊类型糖尿病患者的临床特征、实验室检查结果以及全外显子组测序（Whole-exome Sequencing，WES）分析结果，并对该患者家系进行临床资料分析及 Sanger 测序变异验证。**结果** 先证者为 21 岁男性，出现糖尿病表现 2 年余后，因糖尿病性酮症急诊入院，实验室检查示胰岛素抵抗型（2 型）糖尿病。分析了该家系 4 代 17 名成员的病史，父系成员有 7 名明确的糖尿病患者。WES 鉴定先证者同时有杂合性 *IRS2* c. 1586delC 移码变异和杂合性 *PPARG* c.147T>G 错义变异，均为首次发现的新变异，且可能与糖代谢异常遗传病有关，同时排除了其他可能致病的相关基因变异；在其余 11 名家庭成员中验证了 2 个变异，与临床表型均无严格的共分离；其中 6 名 *IRS2* c.1586delC 阳性者，5 名确诊为糖尿病（83%，5/6）。**结论** 目前发现以糖尿病为特征的单基因病家系常有不完全外显和/或表现度差异的现象，导致同一家系中变异与表型并非共分离的现象，这可能是致病性变异与个体其他基因多态性差异、环境因素及生活习惯差别等共同作用的结果。本案例鉴定了新的 *IRS2* 致病性变异，其基因功能、已报道疾病、变异的致病性以及患者表型均表明，*IRS2* 是 1 个 MODY 的候选致病基因。

【关键词】 单基因糖尿病；青年人中的成年发病型糖尿病（MODY)；*IRS2* 基因；*PPARG* 基因；诊断

IRS2 may be associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY): clinical features and molecular genetic analysis in a pedigree with a special type of MODY

REN Yumei[1],XU Min[1], YE Meilei[2], ZHANG Qiu[1], HU Honglin[1*]
1.Department of Endocrinology，the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University，Hefei 230022，China
2.Department of Endocrinology，Qimen People's Hospital,Huangshan 245699，China
** Corresponding author：HU Honglin，Chief physician，Master supervisor；E-mail：479375436@qq.com*

【Abstract】 Objective To report the clinical features and genetic test results of a family with suspected maturity-onset diabetes of the young (MODY). **Methods** The clinical findings, laboratory test results, and whole-exome sequencing (WES) analysis were performed in a patient, who was diagnosed with diabetes type 2 with a family history and admitted to the Department of

Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University on September 10, 2018. Sanger sequencing in the family members were performed for candidate variant verification. **Results** The proband was a 21-year-old male who was admitted to the emergency department due to diabetic ketosis after he developed diabetic manifestations for more than 2 years. Laboratory tests showed insulin-resistant (type 2) diabetes. The medical history of 17 members of the family in 4 generations was analyzed, and 7 of the paternal members were diagnosed with diabetes. WES identified two novel heterozygous variants, *IRS2* c.1586delC frameshift variant and *PPARG* c.147T>G missense variant, in the proband, which were both previously reported causative for abnormal glucose metabolism disorders. The two variants were verified in the remaining 11 family members, and there was no strict co-segregation with the clinical phenotype. Among them, 6 members were positive for *IRS2* c.1586delC and 5 of whom were diagnosed with diabetes (83%, 5/6). **Conclusion** At present, it has been found that families with monogenic diseases characterized by diabetes mellitus often have incomplete penetrance and/or variable expressivity, resulting in the phenomenon that the variants and phenotypes in the same family are not co-segregated. This may be the result of the combined effect of pathogenic variants and individual differences in other gene polymorphisms, environmental factors, and different habits. The gene function, reported cases, pathogenicity of the variant, and phenotype of the patients in this study indicated that *IRS2* is a candidate causative gene for MODY.

【Keywords】 Single-gene Diabetes; Maturity-onset Diabetes of the Young（MODY）; *IRS2* Gene; *PPARG* Gene; Diagnosis

近年来, 随着经济的快速发展和生活方式的改变, 糖尿病在全球患病率逐年增加, 且糖尿病的年轻化趋势日渐明显。其中，成年发病型青年糖尿病（Maturity-onset Diabetes of the Young，MODY）是一类以 β 细胞功能障碍为特征的、有较高遗传异质性的单基因遗传糖尿病。 MODY 的临床诊断标准为：有 2 代及以上的糖尿病家族史，其中至少有 1 例发病年龄小于 25 岁；病理特征是胰岛素分泌受损，胰岛素作用缺陷极小或没有缺陷（在没有并发肥胖症的情况下）[1]。MODY 一般呈现常染色体显性的遗传模式，单基因型糖尿病中最为常见。到目前为止，根据致病基因的不同，已经明确了 14 种 MODY 亚型[2]，但迄今为止尚未有 *IRS2*-MODY 案例的报道。

本研究在 1 个有 8 名糖尿病患者家系中，通过外显子组测序鉴定了 1 个新的 IRS2 致病性变异并在 11 名家系成员中进行了验证。通过变异致病性、家系共分离的讨论，以及临床表型的综合分析，提出 *IRS2* 是一个新的 MODY 候选基因。同时，对先证者中可疑的错义变异 *PPARG* c.147T>G 也分别进行了家系验证和讨论。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者，男，21 岁，2018 年 9 月 10 日因“口干多饮多尿 2 年，发现血糖升高 1 天”就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科。本研究经过医院伦理委员会批准，且患者及参与的家系人员均已签署知情同意书。

1.2 现病史

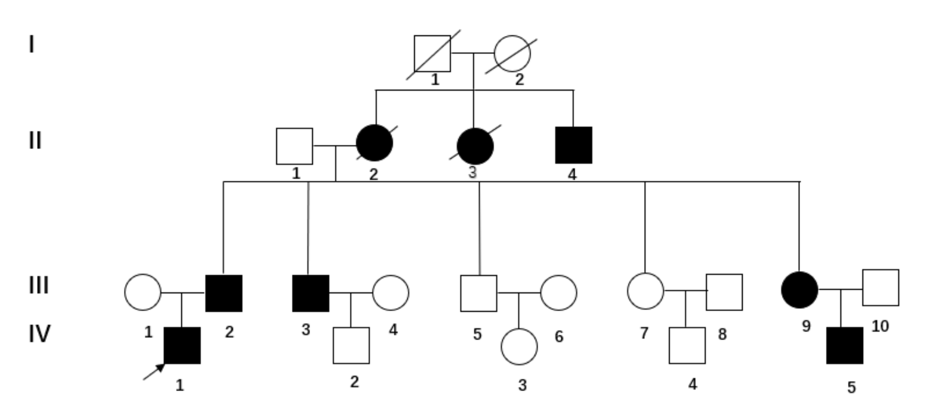
患者 2 年前无明显诱因下出现口干多饮多尿症状，饮水量约 8 L/d，白日小便次数约 5-6 次，夜间小便次数约 3-4 次，每次尿量约 400-500 ml，伴体重减轻，两年间体重减轻 14.5 kg，未予以重视。2018 年 9 月 9 日患者于当地医院查空腹血糖 16.2 mmol/L。为求进一步诊治，9 月 10 日就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科门诊，门诊查空腹血

糖：15.7 mmol/L，K+：3.66 mmol/L，HCO_3^-：24.6 mmol/L，尿常规提示酮体 3+，葡萄糖 3+，以“糖尿病性酮症“急诊入院。病程中，患者无畏寒发热，无头晕头痛，无恶心呕吐，无腹痛腹泻，无肢端麻木，无手足发凉，无视物模糊，饮食睡眠可。

1.3 体格检查

身高:170 cm，体重:72 kg，BMI：24.91 kg/m^2，神清，精神差，皮肤干燥，弹性差，浅表淋巴结未触及肿大，甲状腺无肿大，颈软，咽不红，双肺呼吸音清，未闻及明显干湿性啰音，心率：105 次/分，律齐，各瓣膜区未闻及杂音，腹软，肝脾肋下未及，无压痛及反跳南，肝肾区叩痛(-)，双下肢无浮肿，双下肢皮温正常，双侧足背动脉搏动正常，双侧膝反射可引出，双巴氏征阴性。

1.4 家族史



注：I-IV 表示世代数，1-10 表示子代数，□○分别表示男性、女性血糖正常者，■●分别表示男性、女性糖尿病患者，□○（斜线）分别表示死于其他疾病的男性、女性，■●（斜线）分别表示具有糖尿病病史的死亡男性、女性，■（箭头）表示家系中的男性先证者

图 1 先证者家系图谱

Figure 1 Pedigree of proband

先证者家系中 II-2(奶奶)、II-3(姨奶奶)、II-4（舅爷爷）、III-2（父亲）、III-3（大伯）、III-9（小姑）、IV-5（小姑儿子）均具有糖尿病病史。所有在世家庭成员均经实验室检测血糖确认，其中成员 II-2(奶奶)、II-3(姨奶奶)因已去世无法追溯确诊，仅根据其他家庭成员提供信息。对所有确诊糖尿病患者的临床特征进行记录，总结于表 1。

表 1 先证者家系中糖尿病患者的一般资料

Table 1 General data of diabetic patients in probands' families

编号	发病年龄（岁）	当前年龄（岁）	性别	BMI (kg/m^2)	三多一少症状	是否合并 DKA	病程（年）	治疗方案
II-2	/	__	女	/	明显	/	/	/

II-3	/	__	女	/	明显	/	/	/
II-4	58	73	男	27.04	明显	否	15	饮食+运动
III-2	61	62	男	24.00	明显	否	1	饮食+运动
III-3	55	64	男	26.34	明显	否	9	胰岛素
III-9	40	57	女	25.39	明显	有	17	胰岛素
IV-5	28	30	男	27.76	明显	有	2	二甲双胍+非诺贝特

注：DKA=糖尿病酮症酸中毒；BMI=体质指数；/ 表示表格所提内容具体不详；__表示该糖尿病患者已去世，当前年龄无法表示

1.5 实验室检查

表 2 先证者家族成员的实验室检查

Table 2 Laboratory examination of members of the proband family

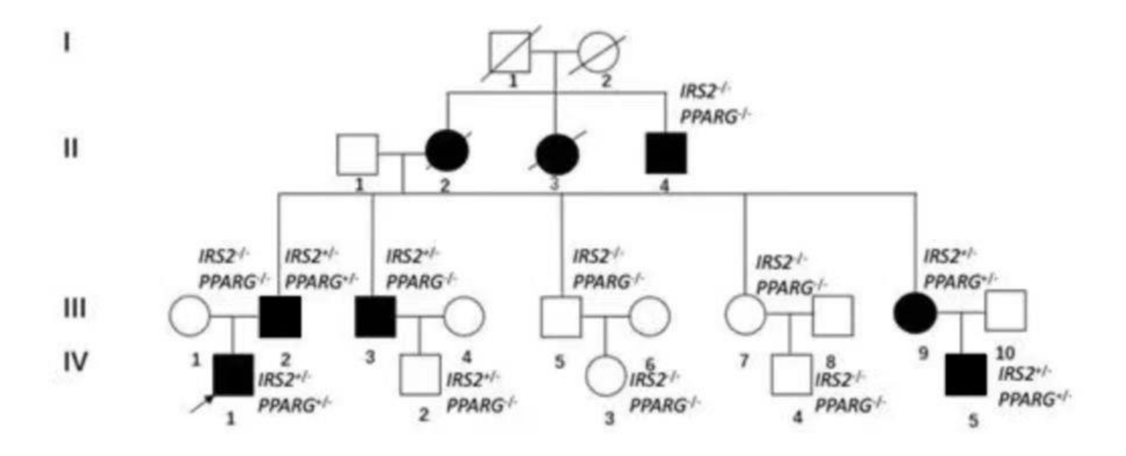
家族成员 Family members	III-1	III-2	III-9	IV-5	III-7	IV-4	III-5	IV-3	III-3	IV-2	II-4
HbA1c（%）	5.1	5.7	13.2	5.2	5.4	5.1	5.2	4.78	8.9	4.8	6.7
0 分血糖（mmol/l）	5.97	5.76	15.06	5.01	5.06	4.97	5.15	5.47	15.87	5.1	9.11
30 分血糖（mmol/l）	10.73	9.13	15.36	12.05	11.11	9.21	10.53	9.56	17.23	9.64	11.12
120 分血糖（mmol/l）	9.31	9.85	24.3	12.04	9.45	5.95	7.8	6.12	26.01	8.22	16.53
0 分 C 肽（uU/ml）	0.95	1.95	2.07	2.2	1.25	1.83	2.03	1.42	1.34	1.12	2.04
30 分 C 肽（uU/ml）	3.27	2.99	2.4	8.26	4.11	5.15	6.63	6.23	1.9	3.65	2.17

120 分 C 肽（uU/ml）	6.01	6.96	3.16	14.11	9.86	9.4	9.25	8.79	2.38	5.41	5.52
0 分胰岛素（ng/ml）	6.31	6.75	8.64	14.92	5.5	10.54	7.81	10.92	23.97	9.34	13.95
30 分胰岛素（ng/ml）	26.16	26.67	10.19	132.18	41.03	61.8	72.16	92.11	27.73	45.96	17.08
120 分胰素（ng/ml）	60.98	62.12	11.09	225.56	59.63	85.78	35.97	137.58	37.45	43.98	69.22

1.6 基因检测及诊断结果

与先证者及家属充分沟通并签订知情同意书后，2018 年 9 月 26 日对先证者及其家系均用乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝管抽取静脉血各 3.0 mL，后提取 DNA，送至智因东方（北京）转化医学研究中心有限公司（北京）进行外显子组测序（whole-exome sequencing）。外显子组文库构建采用 The xGen Exome Research Panel v1.0（IDT 公司，美国）捕获芯片，高通量测序在 NovaSeq 6000 系列测序仪（Illumina，美国）上完成。测序数据的清洗、质检、参考基因组（hg19）的比对、以及点突变和<50 bpch 插入/缺失变异的筛选，均按照厂商建议步骤和软件系统上完成，最后得到测序数据的目标序列覆盖度不低于 99%。所有基因变异的注释，以及自动化致病性和疾病关联分析，均在全谱遗传病精准诊断云平台系统（智因东方公司，https://cloud.chigene.org:18081/）上完成。所有变异的致病性均参考美国医学遗传学会（American College of Medical Genetics，ACMG）临床实践指南，分为 5 级：致病性（pathogenic）、可能致病（likely pathogenic）、致病性不明（uncertain significance）、可能良性（likely benign）和良性（benign）。*IRS2* 和 *PPARG* 注释采用的参考转录本分别为 NM_003749.3 和 NM_138711.6。

结果显示，先证者有杂合性 *IRS2* 移码变异 c.1586delC（p.P529Rfs*15）和杂合性 *PPARG* 错义变异 c.147T>G（p.H49Q），且家系中先证者父亲（III-2，糖尿病患者）、先证者小姑（III-9，糖尿病患者）、先证者小姑儿子（IV-5，糖尿病患者）也均检测到 *IRS2* 基因 c.1586(exon1)delC 移码变异及 *PPARG* 基因 c.147(exon3)T>G 错义变异(均为杂合突变)，先证者大伯（III-3，糖尿病患者）、先证者大伯儿子（IV-2 表型正常）检测到 *IRS2* 基因 c.1586(exon1)delC 移码变异（为杂合突变），先证者母亲（III-1，表型正常）、二伯（III-5，表型正常）、二伯女儿（IV-3, 表型正常）、大姑（III-7, 表型正常）、大姑儿子（IV-4，表型正常）、舅爷爷（II-4，糖尿病患者）均为致病基因的野生型（总结如:图 2）。



注：*IRS2* $^{+}$示杂合性变异 c.1586delC 检测阳性，*PPARG* $^{+}$示杂合性变异 c.147T>G 检测阳性。

图 2 患者 4 代家系成员的糖尿病发病特征及基因检测结果

Figure 2 Diabetes incidence characteristics and genetic test results of 4 generations of the pedigree members

IRS2 基因 c.1586(exon1)delC 移码变异及 *PPARG* 基因 c.147(exon3)T>G 错义变异在 SNP 数据库和文献中均无报道，为新发现的（novel）变异。根据 ACMG 指南分类，*IRS2* c.1586delC 为致病性（pathogenic，PVS1+PM2+PP1）；*PPARG* 错义变异 c.147T>G 为致病性不明确（uncertain significance，PM1+PM2+PP1）。利用智因东方的诊断云平台，同时排除了符合糖尿病表型的其他可能致病基因变异（表 3）。使用 ABI3730 测序仪（Thermo Fisher Scientific 公司，美国）进行 Sanger 测序，用以验证 *IRS2* 和 *PPARG* 的 DNA 序列点突变；用于 Sanger 测序的 PCR 引物分别为：*IRS2* c.1586delC：F-CTGCAACACAGCCGCTCCATGTC，R-ACAGTGGCTCAGGGGCCTGTC 和 *PPARG* c.147T>G：F-GGGTTACTGAGAGATGAGTCCAAT R-GAAATGACCATGGTTGACACAGAG（结果见图 3）。

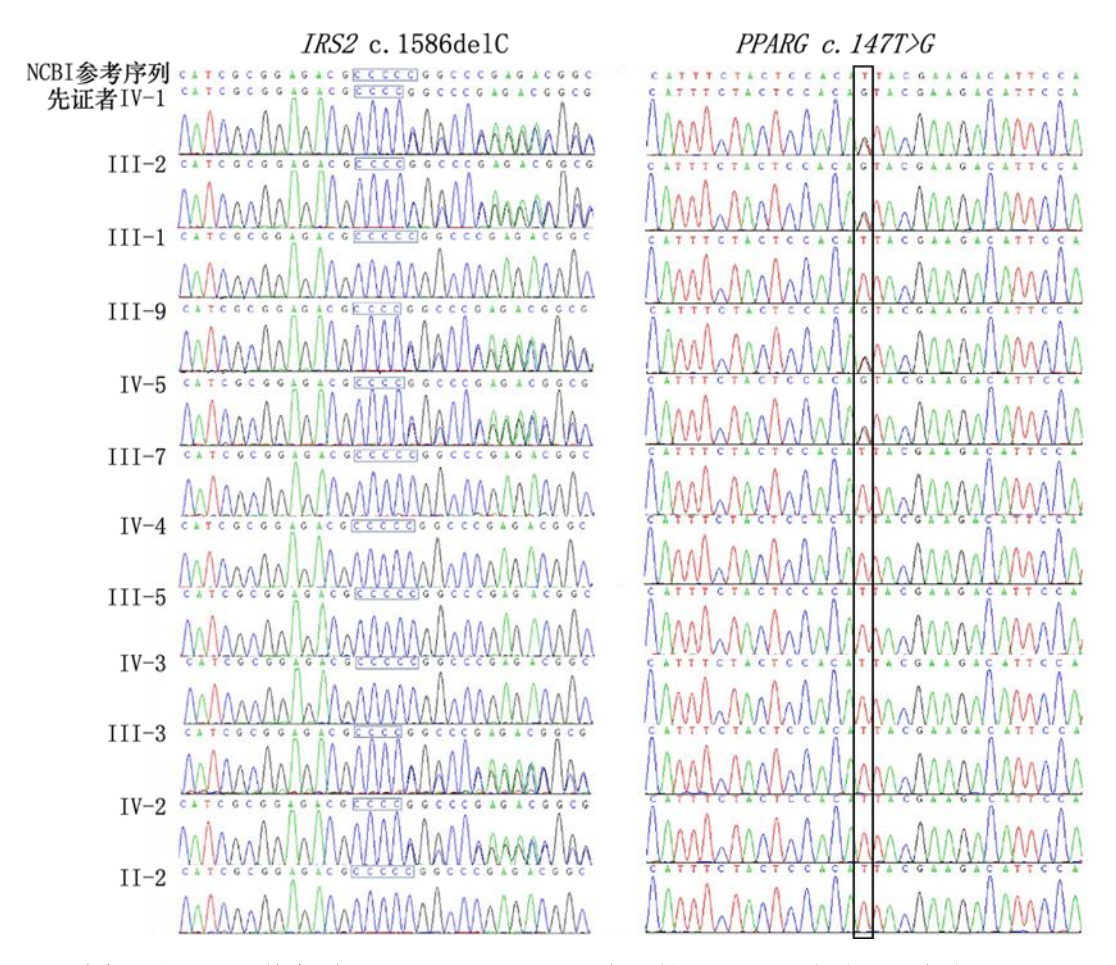


图 3 先证者及其家系成员 *IRS2* 和 *PPARG* 变异的 Sanger 测序验证突变序列

Figure 3 Sanger sequencing confirmed the *IRS2* and *PPARG* variants in the family members.

2 文献复习并讨论

单基因糖尿病是一种罕见的糖尿病，由单一基因缺陷引起，导致胰腺 β 细胞功能障碍，从而影响胰岛素分泌。它被细分为三种主要类型：青年成人型糖尿病（MODY）、新生儿糖尿病和综合征型糖尿病[3]，其中 MODY 是最常见的单基因糖尿病类型。

1975 年，Tattersall 和 Fajans 首次提出 MODY 诊断的临床标准，包括（1）糖尿病早发于 <25 岁；（2）至少两个或理想的三个家庭成员患有糖尿病（常染色体显性遗传模式）；（3）非胰岛素依赖（即使在诊断后五年也不需要胰岛素）；（4）没有肥胖；（5）没有糖尿病酮症酸中毒（DKA）。但随着后续更多新的 MODY 基因报道，发现其中一些并不严格符合 Tattersall 和 Fajans 提出的临床诊断标准，例如，某些 MODY 患者可能存在肥胖和 DKA 中。

成年发病型青年糖尿病（maturity-onset diabetes of the young，MODY）最初被定义为早期诊断的家族性糖尿病的临床亚组，25 岁之前发病，呈现胰岛素非依赖性和常染色体显性遗传的特征[4,5]。最先，研究者通过大家族的初步连锁分析，发现了第一个 MODY 基因，为编码葡萄糖激酶的 GCK[6,7]。随后很快发现了编码肝核因子 1 α（HNF1A）[8]、肝核因子 4 α（HNF4A）[9] 和肝核因子 1 β（HNF1B)[10]基因。至今为止，已发现 14 种明确的 MODY 致病基因[11]（表 3），但新鉴定的 MODY 基因案例很罕见，这表明 MODY 存在很高的遗传异质性。本例先证者在 20 岁之前出现糖尿病表现，至 21 岁时被确诊为糖尿病，且有明确的糖尿病家族史，符合 MODY 的诊断。

表 3 已知各型 MODY 的临床特点及基因变异

Table 3 Clinical Features and genetic variation of known types of MODY

基因(OMIM 基因) Gene (OMIM gene)	蛋白质 Protein	功能 Function	治疗 Treatment	遗传 Heredity
HNF4α (600281)-以往为 MODY1	肝细胞核因子 4α	β 细胞转录因子	一线治疗:磺酰脲类 二线治疗:GLP-1RA，胰岛素	常染色体显性
GCK(138079)-以往为 MODY2	葡糖激酶	葡萄糖传感器，糖酵解中的第一限速酶	无需药物或饮食，除非怀孕	常染色体显性，或新生儿糖尿病:常染色体隐性遗传(新生儿病例)
HNF1α (142410)-以往为 MODY3	肝细胞核因子 1α	β 细胞转录因子	一线治疗:低剂量磺酰脲类或格列奈类 二线治疗:GLP-1RA，DPP-4 抑制剂，胰岛素	常染色体显性
IPF1(606392)-前身为 MODY4	胰腺/十二指肠同源盒蛋白 1	胰腺和 β 细胞的发育和功能	一线治疗:OHAs/磺酰脲类 二线治疗:胰岛素	大多数是常染色体隐性遗传
HNF1β (189907)-以前为 MODY5	肝细胞核因子 1β	β 细胞转录因子	少数对磺脲类药物、胰岛素有反应	常染色体显性
NEUROD1(601724)-以前为 MODY6	神经源性分化因子 1	β 细胞转录因子	一线治疗:饮食，OHAs/磺脲类 二线治疗:胰岛素	常染色体显性
KLF11(603301)-以前为 MODY7	Krueppel 样因子 11	锌指转录因子，结合 ε 和 γ 珠蛋白基因启动子中的 SP-1 样序列。这种结合(当功能正常时)抑制细胞生长和凋亡	胰岛素	常染色体显性
CEL(114840)-以前为 MODY8	羧基酯脂肪酶	胰腺外分泌功能(如果发生突变会导致胰腺萎缩和胰腺外分泌功能不	一线治疗:口服降糖药/磺脲类 二线治疗:胰岛素(胰腺需要被损伤/破坏才能进行治疗)	可变数目的串联重复序列的缺失

		全）纤维化和脂肪增多导致糖尿病		
PAX4（167413）－以往为 MODY9	成对盒 (Paired box) 4	内胚层来源的内分泌胰腺的分化	一线治疗：饮食、OHAs/磺酰脲类 二线治疗：胰岛素	常染色体显性
INS（176730）－以往为 MODY10	胰岛素	胰岛素的产生或胰岛素作用	饮食、OHAs/磺酰脲类或胰岛素（可能是小剂量胰岛素）	常染色体显性，或新生儿糖尿病：显性、常为新发或隐性
BLK（191305）－前身为 MODY11	酪氨酸蛋白激酶 BLK（原癌基因 src 家族的非受体酪氨酸激酶）	在β细胞中表达，通过上调转录因子 Pdx1 和 Nkx6.1 来增强胰岛素的合成和分泌	一线治疗：饮食、OHAs/磺酰脲类 二线治疗：ABCC8（600509）－：胰岛素	常染色体显性
ABCC8(600509)－以往为 MODY12	β细胞 KATP 通道磺酰脲受体亚单位	ATP 敏感性钾通道的关闭导致β细胞膜去极化、钙内流和胰岛素分泌颗粒与β细胞膜的融合	一线治疗：磺酰脲类 二线治疗：SGLT-2 抑制剂，胰岛素	常染色体显性
KCNJ11（600937）－以往为 MODY13	β细胞 KATP 通道钾通道亚单位	ATP 敏感性钾通道的关闭导致β细胞膜去极化、钙内流和胰岛素分泌颗粒与β细胞膜的融合	OHAs/磺酰脲类、胰岛素	常染色体显性，或新生儿糖尿病：显性，通常是新发
APPL1 （604299）－以往为 MODY14	衔接蛋白，磷酸酪氨酸相互作用，酸碱度域，亮氨酸拉链含有 1	在胰岛素信号通路中与碱性磷酸酶结合的蛋白质	一线治疗：饮食、OHAs/磺酰脲类 二线治疗：胰岛素	常染色体显性

IRS2 基因是介导肝脏胰岛素受体信号传导的最重要调控分子之一，并参与选择性的胰岛素抵抗，其中胰岛素的脂肪生成作用不受影响，而葡萄糖摄取和糖原合成被破坏。动物

实验表明，*IRS2* 基因缺陷会表现出选择性胰岛素抵抗，特异性敲除肝细胞 *IRS2* 基因则会激活糖异生途径[12]。而 *PPARG*（过氧化物酶体增殖物激活受体 γ）基因，它是核激素受体超家族的成员，其在肥胖人群脂肪组织的高表达水平，可调节肥胖人群血脂稳态，从而降低肥胖人群罹患 T2DM 的风险[13]。因此，*IRS2* 基因及 *PPARG* 基因的异常，均会引起血糖异常，增加人群糖尿病患病的风险。

本文报道了一个特殊类型的 MODY 家系，并检出了 1 个致病性 *IRS2* 变异 c.1586delC。Fajans 等（2001 年）报道非胰岛素依赖型糖尿病的外显率为 10%-40%，可解释本研究家系 *IRS2*-MODY 83%（5/6）的外显率。此外，MODY 的表型严重程度还可能与遗传性状/表型的表现度有关。表现度指遗传缺陷的表现程度，不同的表现度代表不同的形状/表型外显程度，但致病变异携带者会有轻重不一的表型，而不会没有表现；根据病程的时间，疾病表型有时不能被单次的医学检查中检测到，表现为仅在连续多次医疗检测中断续地出现阳性结果，该现象称之为表现度顿挫。在本家庭成员的病历追溯中，由于当时代的局限性、个人健康状况以及生活习惯等因素的影响，推测的 *IRS2*-MODY 表型可能较轻微而未能得到诊断（低表现度）、检测时没有糖尿病表现（表现度顿挫），或没有表型（不外显）。此外对于案例 II-4，*IRS2* c.1586delC 检测阴性的患者，不排除因其他独立原因患病的可能。目前，尚未有研究表明 *IRS2* 是明确的 MODY 致病基因，这表明了本研究发现的创新性，然而还有待于更多类似患者或家系的发现来证实。

作者贡献：
胡红琳、章秋进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析；
任玉梅负责病例资料的收集和整理，结果的分析与解释，撰写论文；
许敏负责患者的诊治和病例资料的提供；
叶梅蕾负责论文的修订；
胡红琳负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；

参考文献

[1] Broome D T, Pantalone K M, Kashyap S R, 等. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2021, 106(1): 237–250.
[2] Caironi V, Schwitzgebel V M, Jornayvaz F R, 等. [MODY type diabetes: an often-misunderstood entity][J]. Revue Medicale Suisse, 2021, 17(741): 1062–1066.
[3] Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, 等. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2021, 35(1): 107640.
[4] Tattersall R B. Mild familial diabetes with dominant inheritance[J]. The Quarterly Journal of Medicine, 1974, 43(170): 339–357.
[5] Tattersal R B, Fajans S S. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents[J]. Diabetes, 1975, 24(5): 452–462.
[6] Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, 等. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Nature, 1992, 356(6365): 162–164.
[7] Hattersley A T, Turner R C, Permutt M A, 等. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene[J]. Lancet (London, England), 1992, 339(8805): 1307–1310.

[8] Yamagata K, Oda N, Kaisaki P J, 等. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)[J]. Nature, 1996, 384(6608): 455–458.
[9] Yamagata K, Furuta H, Oda N, 等. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1)[J]. Nature, 1996, 384(6608): 458–460.
[10] Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, 等. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY[J]. Nature Genetics, 1997, 17(4): 384–385.
[11] McCarthy M I, Hattersley A T. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(11): 2889–2898.
[12] Multi-layered epigenetic regulation of IRS2 expression in the liver of obese individuals with type 2 diabetes - PubMed[EB/OL]. /2022-08-27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710190/.
[13] Li J, Niu X, Li J, 等. Association of PPARG Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis[J]. Current Diabetes Reviews, 2019, 15(4): 277–283.